

PCT

WELTOrganisation für Geistiges Eigentum
Internationale Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRÄG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(41) Internationale Patentanmeldungen 7:		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/61568
C07D 281/00		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 19. Oktober 2000 (19.10.00)	

(21) Internationale Aktenzeichen: PCT/EP00/0270 (11) Bestimmungsbereiche: AR, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GR, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KR, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SL, TI, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIBO Patent (OH), GM, KR, LS, MW, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZP), anstatisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TI, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, OA), PCT-Patent (EP, FI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).

(22) Internationales Anmeldejahr: 23. März 2000 (23.03.00)

(30) Prioritätsdaten: 1999 16 103 9 9. April 1999 (09.04.99) DE

(71) Ansässiger: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH
[DB/DE]; Brüderstrasse 30, D-65270 Frankfurt am Main (DE).

(72) Erfinder: FRICK, Werdhelm; Schumahler, J. D-6510 Hünstein-Beurloch (DB); GLOMBIK, Heuber; Am Loewenwah 42, D-65119 Hofheim (DE); HEUER, Hubert; Am Sportfeld 74, D-55270 Schwalbach (DE); SCHÄFER, Hans-Ludwig; Steinweg 7, D-65239 Hochheim (DB).

Veröffentlicht
Ohne internationalen Recherchebericht und erneut zu veröffentlicht nach Erhalt des Berichts.

(74) Titel: 1,4-BENZOTIAZEPINE-1,1-DIOXIDE DERIVATIVES SUBSTITUTED BY SUGAR RADICALS. METHODS FOR THE PRODUCTION THEREOF, MEDICAMENTS CONTAINING THESE COMPOUNDS AND THE USE THEREOF

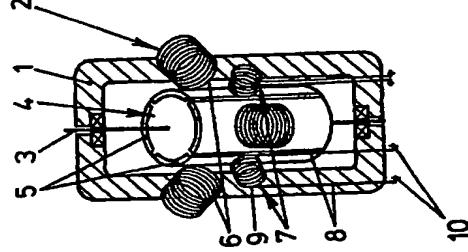
(34) Bezeichnung: MIT ZUCKERHERSTELLUNG SUBSTITUIERTE 1,4-BENZOTIAZEPINE-1,1-DIOXIDE DERIVATIVES, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG, DIESSE VERBINDUNGEN ENTHALTEN ARZNEIMITTEL UND DEREN VERWENDUNG

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft substituierte 1,4-benzotiazepin-1,1-dioxide, 1,4-benzotiazepin-1,1-dioxide-Derivate von Formel (I), wobei R₁, R₂ und Z eine der oben beschriebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch kompatible salts therapeutisch und physiologisch funktionelle Derivate, as well as methods for producing the same. The compounds are suited for use, e.g. as hypolipidemic agents.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft substituierte 1,4-Benzotiazepin-1,1-dioxide und deren Salze und deren physiologisch kompatible salts therapeutisch und physiologisch funktionelle Derivate, die Formel (I), wobei R₁, R₂ und Z die entsprechenden Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate sowie Verbindungen, die Verbindungen eignen sich z.B. als Hypolipidemika.



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäß dem PCT veröffentlichten.	
AL	Albanien
AM	Armenien
AT	Österreich
AU	Australien
AZ	Aserbaidschan
BA	Bosnien-Herzegowina
BI	Botswana
BR	Brasilien
BY	Belarus
CA	Canada
CH	Schweiz
CI	Elfenbeinküste
CM	Kamerun
CN	China
CO	Zentralafrikanische Republik
CR	Kostarika
CU	Kuba
CY	Zypern
DE	Deutschland
DK	Dänemark
ES	Spanien
FI	Finnland
FR	Frankreich
GA	Gabun
GB	Großbritannien
GBR	Großbritannien
GE	Georgien
GH	Ghana
GI	Gibraltar
GR	Griechenland
GU	Guam
IE	Irland
IL	Israel
IN	Indien
IS	Irland
IT	Italien
JP	Japan
KE	Kenia
KG	Kirgisistan
KGZ	Kirgisistan
KM	Kambodscha
KR	Korea
KRK	Korea
KW	Kuwait
KZ	Kasachstan
LA	Laos
LC	Liberia
LI	Liechtenstein
LK	Sri Lanka
LX	Luxemburg
MD	Moldawien
ML	Malta
MM	Myanmar
MR	Mauritanien
MW	Mazedonien
MZ	Mosambik
NA	Namibia
NE	Niger
NL	Niederlande
NO	Norwegen
NZ	Neuseeland
PL	Polen
PT	Portugal
RU	Russland
SD	Sudan
SE	Schweden
SG	Singapur
SI	Slowenien
SK	Slowakei
SV	Sweden
TR	Türkei
TT	Tobago
UA	Ukraine
UG	Uganda
US	Vereinigte Staaten von Amerika
UZ	Uzbekistan
VN	Vietnam
YU	Yugoslavien
ZW	Zimbabwe

Beschreibung

5

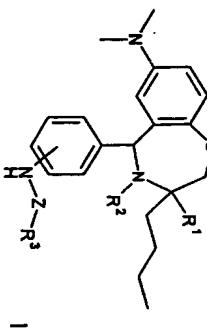
Mit Zuckerresten substituierte 1,4-Benzothiazepin-1,1-dioxidderivate, Verfahren zu deren Herstellung, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung

Die Erfindung betrifft substituierte 1,4-Benzothiazepin-1,1-dioxidderivate, deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

10 Es sind bereits 1,4-Benzothiazepin-1,1-dioxidderivate sowie deren Verwendung zur Behandlung von Hyperlipidämie sowie Arteriosklerose und Hypercholesterinämie beschrieben worden [vgl. PCT-Anmeldung Nr. PCT/GB 95/01884, Veröffentlichungs-Nr. WO 96/05188].

15 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, weitere Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch verwertbare hypolipidämische Wirkung enthalten. Insbesondere bestand die Aufgabe darin, neue Verbindungen zu finden, die gegenüber den im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen, bereits bei einer niedrigeren Dosierung eine höhere Gallensäureausscheidung bewirken.

20 Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



woraus bedeuten

25 R¹ Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

n 0 oder 1;

WO 00/61568

2

PCT/EP00/02570

R²

H, OH;

PCT/EP00/02570

Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest, Tetrazuckerrest, wobei der Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest oder Tetrazuckerrest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-Schutzgruppe;

z $-(C=O)_n-C_6-C_{16}-Alkyl-, -(C=O)_n-C_6-C_{16}-Alkyl-NH-, -(C=O)_n-C_6-C_{16}-Alkyl-O-, -(C=O)_n-C_6-C_{16}-Alkyl-(C=O)_m$, eine kovalente Bindung;

n 0 oder 1;

m 0 oder 1;

15 sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

20 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen ein oder mehrere Rest(e) die folgende Bedeutung hat bzw. haben:

R¹ Ethyl, Propyl, Butyl;R² H, OH;

25 R³ Zuckerrest, Dizuckerrest, wobei der Zuckerrest oder Dizuckerrest, gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-Schutzgruppe;

30 Z $-(C=O)_n-C_6-C_{16}-Alkyl-, -(C=O)_n-C_6-C_{16}-Alkyl-NH-, -(C=O)_n-C_6-C_{16}-Alkyl-O-, -(C=O)_n-C_6-C_{16}-Alkyl-(C=O)_m$, eine kovalente Bindung;

n 0 oder 1;

3

m 0 oder 1;

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

5

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen ein oder mehrere Rest(e) die folgende Bedeutung hat bzw. haben:

R¹ Ethyl, Butyl;10 R² H, OH;R³ Zuckerrest, wobei der Zuckertest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-Schutzgruppe;15 Z -(C=O)-C₆-C₄-Alky1, eine kovalente Bindung;

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

20 Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche

25 Säureadditionsalze der erfundungsgemäßem Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter-, Sulfon- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoes-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isothion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Apfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon-, Wein- und Trifluoressigsäure. Für medizinische Zwecke wird in besonders bevorzugter Weise das Chlorsalz verwendet. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalismetallsalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

30

Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,1 mg bis 100 mg (typischerweise von 0,1 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 0,1-10 mg/kg/Tag. Tablettten oder Kapseln, können beispielsweise von 0,01 bis 100 mg typischerweise von 0,02 bis 50 mg enthalten. Im Falle pharmazeutisch verträglicher Salze beziehen sich die vorgenannten Gewichtsangaben auf das Gewicht des

4 Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

5 Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfundungsgemäßen Verbindung, z.B. ein Ester, das bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine solche Verbindung oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

10 Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung sind Produkte der erfundungsgemäßen Verbindungen. Solche Produkte können in vivo zu einer erfundungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Produkte können selbst wirksam sein oder nicht.

15 Die erfundungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als anorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfundungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

20 Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel (I)" auf Verbindung(en) der Formel (I) wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Särate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

25 Die Menge einer Verbindung gemäß Formel (I), die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten.

30 Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,1 mg bis 100 mg (typischerweise von 0,1 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 0,1-10 mg/kg/Tag. Tablettten oder Kapseln, können beispielsweise von 0,01 bis 100 mg typischerweise von 0,02 bis 50 mg enthalten. Im Falle pharmazeutisch verträglicher Salze beziehen sich die vorgenannten Gewichtsangaben auf das Gewicht des

vom Salz abgeleiteten Benzothiazepin-Ions. Zur Prophylaxe oder Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel (I) selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der

5 Träger muß natürlich verträglich sein, in dem Sinne, daß er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel (I). Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, daß die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder

15 Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale und perorale (z.B. sublinguale) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignete Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwandten Verbindung gemäß Formel (I) abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetaphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

15

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharosa und Gummiarabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer ihnen Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummiarabicum umfassen.

20 Gegenstand der Erfindung sind weiterhin sowohl Isomerengemische der Formel I, als auch die reinen Stereoisomere der Formel I, sowie Diastereomerengemische der Formel I als auch die reinen Diastereomere. Die Trennung der Gemische erfolgt auf chromatographischem Weg.

25

Bevorzugt sind racemische als auch enantiomerenreine Verbindungen der Formel I mit folgender Struktur:

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel (I) enthalten; als Pulver oder Granulat; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen

Schritt umfaßt, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpreßt oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Geprägte Tabletten können durch Tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, Inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispersierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem Inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

5

20

Bevorzugt sind racemische als auch enantiomerenreine Verbindungen der Formel I mit folgender Struktur:

25

WO 00/01568

6

PCT/EP00/02570

30 Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel (I) enthalten; als Pulver oder Granulat; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen

9
Studiendesign und Auswertung der Ergebnisse

10
Ergebnisse

Es wurde ein experimenteller Ansatz gewählt, der die Bestimmung der Hemmung des Gallensäuretransports am individuellen Tier erlaubte. Die Galle wurde in 10 min Intervallen über 90 min gesammelt (im Falle einer sich anschließenden

Auswaschphase zur Testung der Reversibilität über einen Zeitraum bis 160 min. Die

Perfusion der Vehikel enthaltenden Pufferlösung über 40 min (Prä-Testsubstanz) wurde gefolgt von einer Perfusion mit Perfusionspuffer, die die Testverbindung in der zu prüfenden Konzentration enthielt (bis 90 min).

10

Für die Berechnung der prozentualen Hemmung durch die Testverbindung wurden die dpm's (disintegrations per minute) von $^3\text{H-TCA}$ in der Galle von 80-90 min (Ende der Perfusion mit der Testsubstanz) auf die Sammelperiode 30-40 min während der Vorphase bezogen, wenn in der Kontrollphase die Ausscheidung der $^3\text{H-TCA}$ ihr Maximum und Plateau erreicht hatte. Es wurde die EC₅₀ (= Effective concentration 50) als die wirksame Konzentration zwischen den Hemmwerten unterschiedlicher Konzentration errechnet, die die maximale Gallensäureausscheidung um 50% hemmte.

15

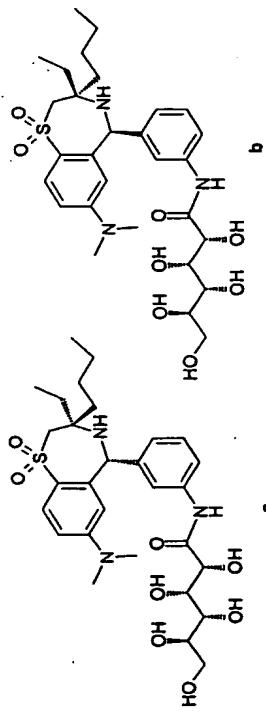
Aus den Maßdaten ist abzulesen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 gegenüber den im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen eine um den Faktor 7 bis 100 bessere Wirkung aufweisen.

10 Aus den Maßdaten ist abzulesen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 gegenüber den im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen eine um dieselbe auf in den Beispielen beschriebene Produkte und Ausführungsformen einzuschränken.

Verbindungen aus Beispiel	EC ₅₀ Ileum-perfusion (μM)
1	0,09
2	0,15
3	0,22
4	0,72
5	0,4
6	0,09
7	1,4
Vergleichsbeispiel	
1	9,8

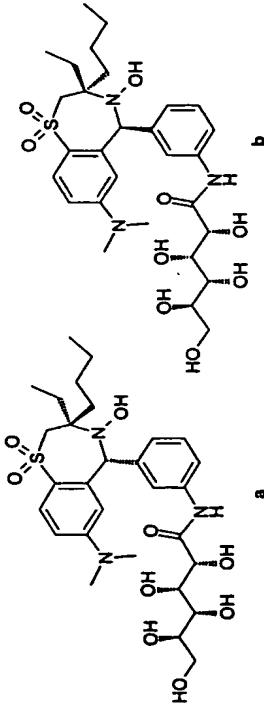
11

Beispiel 1



5 $C_{29}H_{43}N_3O_6S$ (593.74), MS ($M + H$)⁺ = 594.3

Beispiel 2



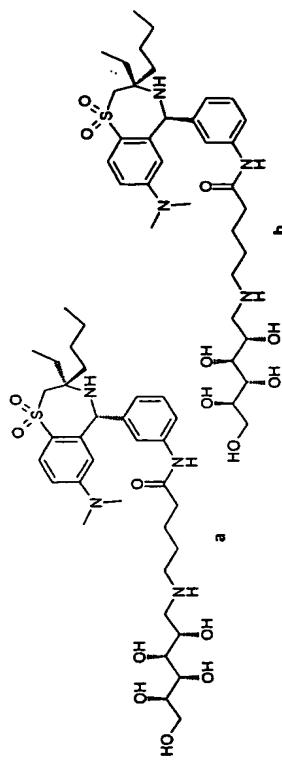
5 $C_{29}H_{43}N_3O_6S$ (609.74), MS ($M + H$)⁺ = 610.4

10

15

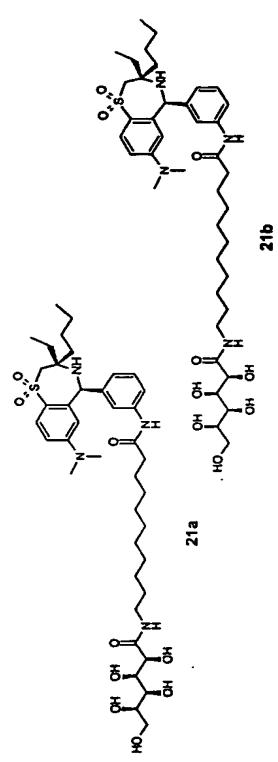
12

Beispiel 3



5 $C_{34}H_{50}N_4O_6S$ (678.89), MS ($M + H$)⁺ = 679.4

Beispiel 4

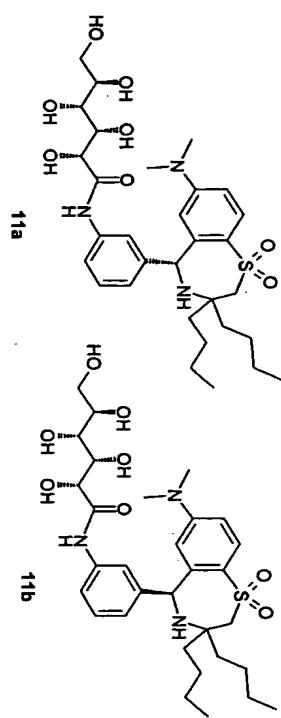


10 $C_{41}H_{56}N_4O_6S$ (777.03), MS ($M + H$)⁺ = 777.6

15

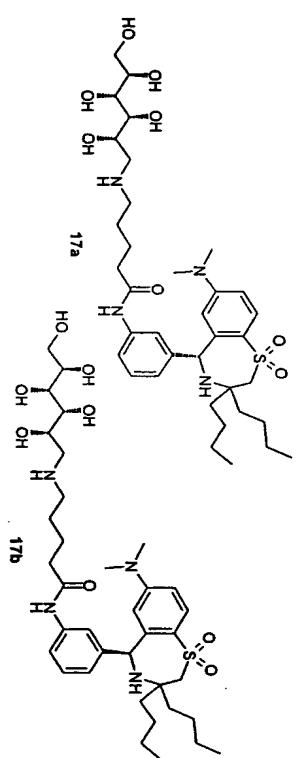
Beispiel 5

一
三



Beispiel 7

1



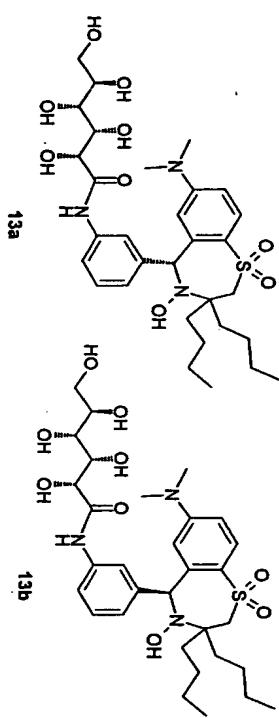
$\text{C}_{31}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$ (821.79). MS $\{\text{M} + \text{H}\} = 822.4$

$\text{C}_{3a}\text{H}_{5a}\text{NO}_2\text{S}$ (706.94). MS $(\text{M} + \text{H})^+ = 707.6$

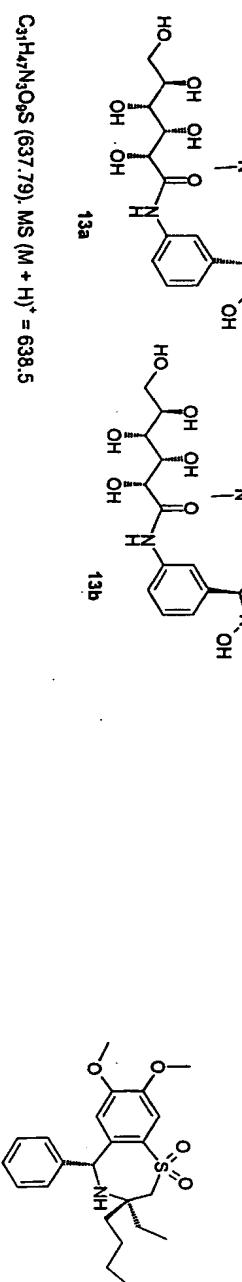
Beispiel 6

10 Vergleichsbeispiel 1

Vergleichsbeispiel aus WO 96/05188 (Beispiel Nr. 20, 264W94(Glaxo Wellcome)):



13a

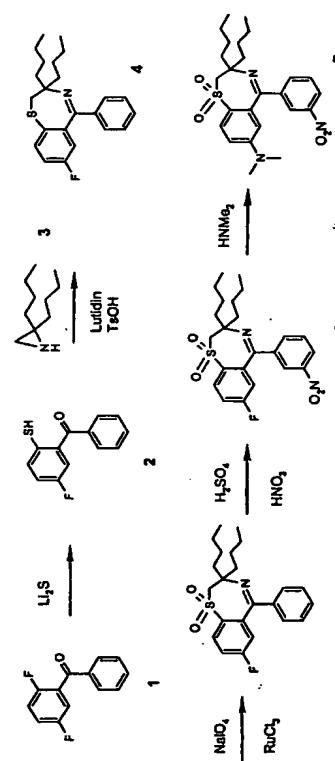


10 C₃₁H₄₇N₃O₈S (637.79). MS (M + H)⁺ = 638.3

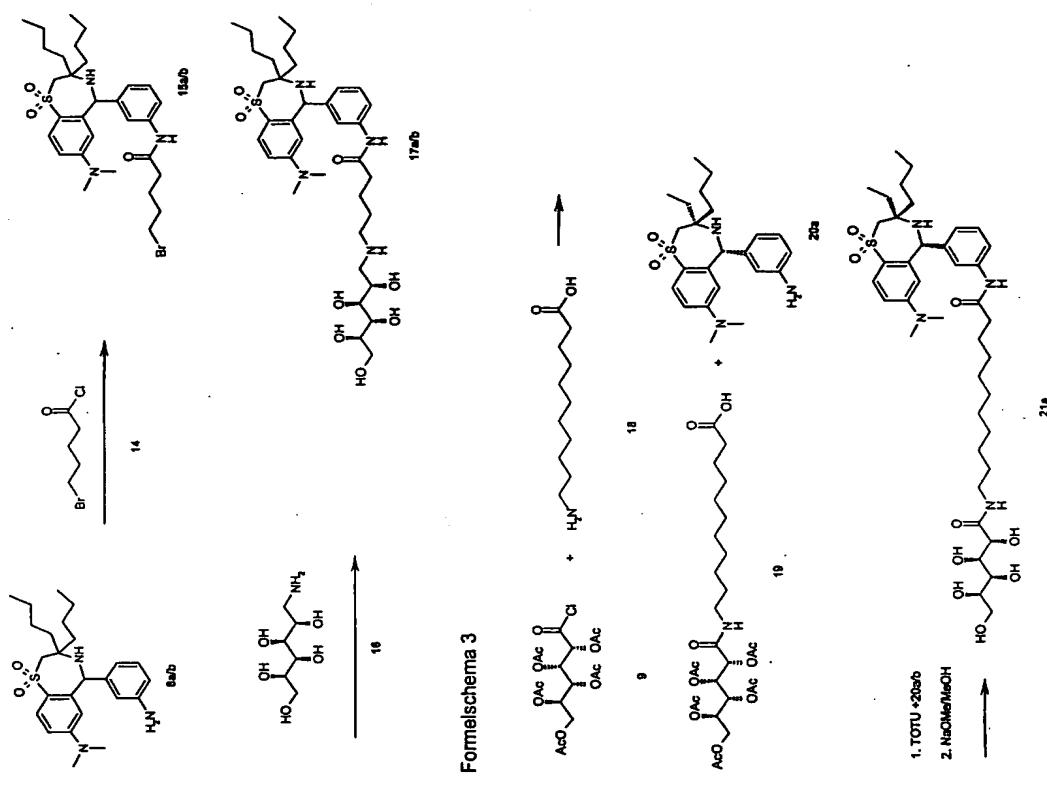
15

Die Beispiele wurden wie folgt hergestellt:

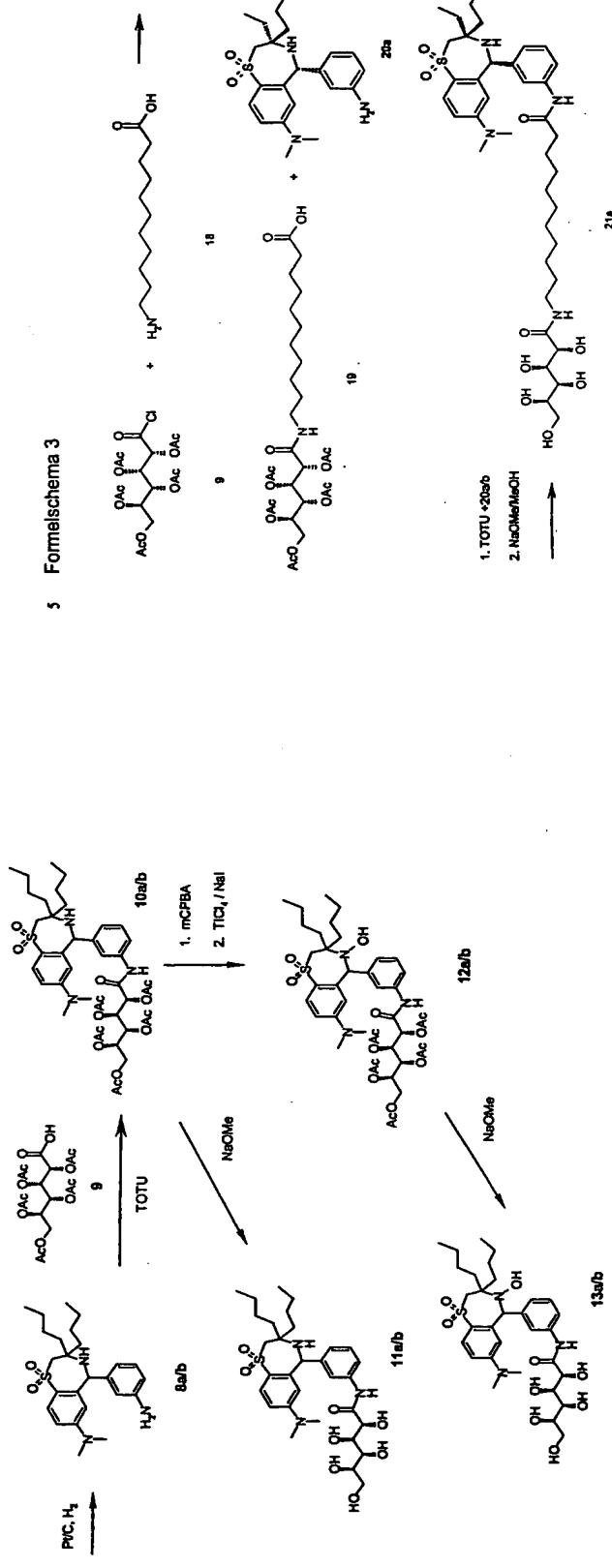
Formelschema 1



Formelschema 2



Formelschema 3



Synthese von Verbindung 2:

20g (91.6 mmol) 2,5-Difluorbenzophenon **1** (Fluka) werden in 400 ml DMSO gelöst. Unter Argon werden 7.0g (150 mmol) Lithiumsulfid (Fluka) zugegeben. Nach drei Std. bei 120°C lässt man auf RT abkühlen. Es wird mit 200 ml 2 M HCl aq. und 500 ml Ethylacetat geschüttelt. Die organische Phase wird noch zweimal mit NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Man erhält 24g Rohprodukt **2** als rötlches Öl. DC (n-Heptan/ Ethylacetat 3:1). R_f = 0.3, Edukt **1** R_f = 0.4. C₁₃H₉FOS (232.28). MS (M+H)⁺ = 233.1.

Synthese von Verbindung 4:

7g Rohprodukt **2**, 2.5g (16 mmol) Dibutylazolidin **3** (R. Gauthier et al., J.

Organomet. Chem. 140 (1977) 245 - 255) und 300mg p-Toluidinsulfinsäure werden in 100 ml Lutdin gelöst. Die Reaktionslösung wird drei Std. am Wasserabscheider gekocht. Danach wird eingeeengt und der Rückstand mit Flashchromatographie gereinigt. Ausbeute 3.6g (61%). **4** als farbloses Öl. DC (n-Heptan/ Ethylacetat 9:1). R_f = 0.5. C₂₂H₂₂N₂O₄S (399.55). MS (M+H)⁺ = 370.3.

Synthese von Verbindung 7:

3.47g (8.6 mmol) **5** werden in 24 ml Nitriersäure (aus 14 ml HNO₃ und 10 ml H₂SO₄) gelöst. Die Reaktionstemperatur wird durch Kühlen auf 20°C gehalten. Nach 30 Minuten gleicht man die Lösung auf eine Mischung aus 700g Eis und 200 ml Ethylacetat. Die wässrige Phase wird abgetrennt und vorsichtig wärmt mit 150 ml gesättigter NaHCO₃-Lsg. gewaschen. Dann wird über MgSO₄ getrocknet, eingeeengt und mit Flashchromatographie gereinigt. Ausbeute 3.0g (78%) **6** als amorpher Feststoff. DC (n-Heptan/ Ethylacetat 4:1). R_f = 0.4. C₂₂H₂₂N₂O₄SF (446.54). MS (M+H)⁺ = 447.2.

10Synthese von Verbindung 5:

3.0g (6.7 mmol) **6** werden in 50 ml 33 % igen HNMe₂ in Ethanol (Fluka) gelöst und eine Std. bei 50°C gerührt. Danach lässt man auf RT abkühlen und filtriert das entstandene Produkt. Ausbeute 2.86g (90%). **7** gelblich Kristalle Schmp. 188°C. DC (n-Heptan/ Ethylacetat 2:1). R_f = 0.5, Edukt **7** R_f = 0.6. C₂₂H₂₂N₂O₄S (471.62). MS (M+H)⁺ = 472.3.

Synthese von Verbindung 8a/b als Enantiomerengemisch:

20 1.05g (2.2 mmol) **7** werden in 30 ml Toluol suspendiert und 500 mg Platin auf Aktivkohle (10% ig) zugegeben. Es wird 30 Std. bei 150 bar Wasserdurchdruck und 100°C in Schüttelautoklav hydriert. Zur Aufarbeitung filtriert man über Kieselgel, wascht mit 100 ml Methanol nach, engt ein und reinigt den Rückstand mit Flashchromatographie. Ausbeute 495 mg (48%) **8a/b** als amorpher Feststoff. DC (n-Heptan/ Ethylacetat 1:1). R_f = 0.3. C₂₅H₂₇N₃O₂S (443.65). MS (M+H)⁺ = 444.3.

Synthese von Verbindung 10a/b als Diastereomerengemisch:

20 80 mg (0.18 mmol) **8a/b** und 100 mg (0.24 mmol) Penta-O-acetyl-D-gluconäture (Org. Synth. Band 5, 887) werden in 4 ml DMF (Dimethylformamid) gelöst. Nacheinander werden dazu 100 mg (0.3 mmol) TOTU (Fluka), 35 mg (0.24 mmol) Oxim (Hydroxymino-cyanessigsäure-ethylester; Fluka) und 0.1 ml (0.78 mmol)

Synthese von Verbindung 6:

19

NEM (4-Ethyl-morpholin) zugegeben. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wird mit 20 ml Ethylacetat verdünnt und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird mittels Flashchromatographie (Ethylacetat/ n-Heptan 2:1) gereinigt und man erhält 130 mg (86%) 10a/b als amorpher Feststoff. DC (Ethylacetat/ n-Heptan 2:1) R_f = 0.3.

Das Produkt 10a/b hat die gleiche Retention wie das Edukt 8a/b, färbt allerdings mit 2 M Schwefelsäure unterschiedlich. $C_{41}H_{57}N_3O_3S$ (131.97), MS (M + H)⁺ = 852.6.

Synthese von Verbindung 11a/b als Diastereomerengemisch:

130 mg (0.16 mmol) 10a/b werden in 5 ml Natriummethanolat- Lösung läßt man eine Stunde bei Raumtemperatur stehen. Dann wird mit methanolischer HCl- Lösung neutralisiert und eingeeengt. Der Rückstand wird mit Flashchromatographie (Methylenchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/10/3) gereinigt und man erhält 78 mg (80%) 10a/b als amorpher Feststoff. DC (Methylenchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/10/3). R_f = 0.4. $C_{41}H_{47}N_3O_3S$ (621.80), MS (M + H)⁺ = 622.4.

Synthese von Verbindung 12a/b als Diastereomerengemisch:

618 mg (0.74 mmol) 10a/b werden in 30 ml Methylenchlorid gelöst und 385 mg (2.23 mmol) 70 %ige m-Chlorperbenzoësäure (Fluka) zugegeben. Nach 30 Minuten bei Raumtemperatur wird mit 100 ml Ethylacetat verdünnt und dreimal mit $NaHCO_3$ - Lsg. gewaschen. Nach Trocknen mit $MgSO_4$ wird eingeeengt und man erhält 700 mg Rohprodukt. Dieses Rohprodukt wird in 28 ml einer 0.05 M $TiCl_4$ / Acetonitril- Lsg. gelöst. Nach Zugabe von 300 mg festem NaI läßt man 15 Minuten röhren. Zur Aufarbeitung wird mit 150 ml Ethylacetat verdünnt und mit 100 ml 2 M Natriumthiosulfat- Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet, eingeeengt und der Rückstand mit Flashchromatographie gereinigt. Ausbeute 550 mg (87% über 2 Stufen) 12a/b als amorpher Feststoff. DC (n-Heptan/Ethylacetat 1:2). R_f = 0.3. Edukt 10a/b R_f = 0.35. $C_{41}H_{57}N_3O_3S$ (847.99), MS (M + H)⁺ = 848.5.

20

Synthese von Verbindung 13a/b als Diastereomerengemisch:

550 mg (0.65 mmol) 12a/b werden in 20 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 0.3 ml einer methanolischen 1 M Natriummethanolat- Lösung läßt man eine Stunde bei Raumtemperatur stehen. Dann wird mit methanolischer HCl- Lösung neutralisiert und eingeeengt. Der Rückstand wird mit Flashchromatographie (Methylenchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/10/3) gereinigt und man erhält 370 mg (89%) 13a/b als amorpher Feststoff. DC (Methylenchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/10/3). R_f = 0.4. $C_{31}H_{47}N_3O_3S$ (637.80), MS (M + H)⁺ = 638.4.

10

Synthese von Verbindung 15a/b als Diastereomerengemisch:

719 mg (1.47 mmol) 8a/b werden in 30 ml Methylenchlorid und 2 ml Triethylamin gelöst. Zu dieser Lösung tropft man 0.5 ml (3.7 mmol) 14 und läßt 15 Minuten bei Raumtemperatur stehen. Die Lösung wird anschließend über Kieselgel filtriert und mit 100 ml Ethylacetat nachgewaschen. Nach dem Einengen wird der Rückstand mit Flashchromatographie gereinigt. Ausbeute 950 mg (95%) 15a/b als amorpher Feststoff. DC (n-Heptan/Ethylacetat 1:1). R_f = 0.4. $C_{39}H_{44}BN_3O_3S$ (606.87), MS (M + H)⁺ = 607.3.

20

Synthese von Verbindung 17a/b als Diastereomerengemisch:

897 mg (1.47 mmol) 15a/b werden in 20 ml DMF gelöst. Nach Zugabe von 1.3 g (7.1 mmol) 16 (Glucamin, Fluka) wird zwei Stunden auf 80°C erwärmt. Danach wird mit 50 ml Ethylacetat verdünnt und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird mittels Flashchromatographie (Methylenchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/10/3) gereinigt und man erhält 700 mg (67%) 17a/b als amorphen Feststoff. DC (Methylenchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/10/3). R_f = 0.4. $C_{39}H_{44}BN_3O_3S$ (706.85), MS (M + H)⁺ = 707.4.

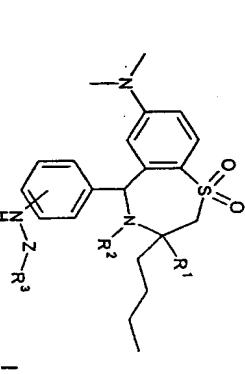
Synthese von Verbindung 19:

8.0 g (18.8 mmol) **9** (Penta-O-acetyl-D-gluconsäurechlorid; Org. Synth. Band 5, 887) werden zu einer Suspension von 8.0 g (40 mmol) **18** (Fluka) in 150 ml wasserfreiem DMF zugegeben. Diese Suspension wird 20 Stunden bei Raumtemperatur kräftig gerüttelt. Anschließend werden 500 ml Ethylacetat und 200 ml Wasser zugegeben.

5 Die wässrige Phase wird nochmals mit 250 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird dreimal mit Natriumchloridlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt. Ausbeute 9.5 g (86%), **19** als farbloses Öl. DC (Methylchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/10/ 3). R_f = 0.8. $C_{27}\text{H}_{43}\text{NO}_{13}$ (589.84). MS ($M + H$)⁺ = 590.4.

Synthese von Verbindung **21a/b als Diastereomerengemisch:**

15 200 mg (0.34 mmol) **19**, 70 mg (0.17 mmol) **20a/b** (20a/b wird analog **8a/b** dargestellt, indem man mit 2-Butyl-2-ethyl-aziridin (R. Gauthier et al., J. Organomet. Chem. 140 (1977) 245 – 255) und **1** die Reaktionssequenz von Formelschema 1 durchführt), 240 mg TOTU, 80 mg OXIM und 0.3 ml NEM werden in 4 ml DMF analog der Vorschrift für Verbindung **11a/b** umgesetzt. Nach Flashchromatographie (Methylchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/ 5/ 1) erhält man 60 mg (46%, über **20** zwei Stufen) **21a/b** als amorpher Feststoff. DC (Methylchlorid/ Methanol/ konz. Ammoniak 30/ 5/ 1), R_f = 0.2. $C_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (777.04). MS ($M + H$)⁺ = 777.8.



5

worin bedeuten

10 R^1 Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

R^2 H, OH;

15 R^3 Zuckerkrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest, Tetrazuckerrest, wobei der Zuckerrest, Dizuckerrest, Trizuckerrest oder Tetrazuckerrest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zuckerschutzgruppe;

20 Z $-(\text{C}=\text{O})_n-\text{C}-\text{C}_{16}\text{-Alkyl}-, -(\text{C}=\text{O})_n-\text{C}-\text{C}_{16}\text{-Alkyl-NH}-, -(\text{C}=\text{O})_n-\text{C}_6\text{-C}_{16}\text{-Alkyl-O}-, -(\text{C}=\text{O})_n-\text{C}_1\text{-C}_{16}\text{-Alkyl-(C=O)}_m$, eine kovalente Bindung;

25 n 0 oder 1;

m 0 oder 1;

23

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

2. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß einer oder mehrere der Reste die folgende Bedeutung hat bzw. haben:

R¹ Ethyl, Propyl, Butyl;

H, OH;

R² Zuckertest, Dizuckertest, wobei der Zuckertest oder Dizuckertest, gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zuckerschutzgruppe;

15 Z -(C=O)_n-C₀-C₁₆-Alkyl, -(C=O)_n-C₀-C₁₆-Alkyl-NH-, -(C=O)_n-C₀-C₁₆-Alkyl-O-, -(C=O)_n-C₁-C₁₆-Alkyl-(C=O)_m, eine kovalente Bindung;

n 0 oder 1;

m 0 oder 1;

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

25 3. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß einer oder mehrere der Reste die folgende Bedeutung hat bzw. haben:

R¹ Ethyl, Butyl;

H, OH;

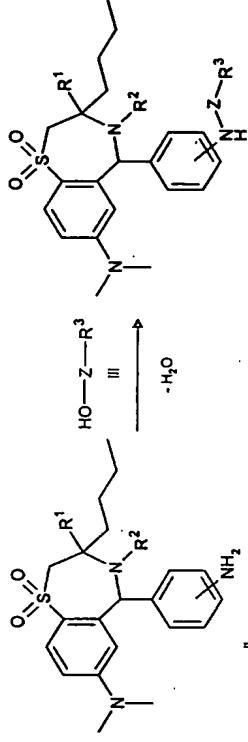
24

R³ Zuckertest, wobei der Zuckertest, gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Zucker-Schutzgruppe;

Z -(C=O)-C₀-C₁₆-Alkyl, eine kovalente Bindung;

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man nach folgendem Formelschema



ein Amin der Formel II, in der R¹, R² und R³ die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel III, in der R³ und Z die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben, unter Wasserabspaltung zu einer Verbindung der Formel I umsetzt und die erhaltene Verbindung der Formel I gegebenenfalls in ein physiologisch verträgliche Salz oder ein physiologisch funktionelles Derivat überführt.

20 5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3.

6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 und ein oder mehrere Statine.

BERICHTIGTE FASSUNG**7. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Anwendung als Medikament zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen.**

8. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Hyperlipidämie.

10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention arteriosklerotischer Erscheinungen.

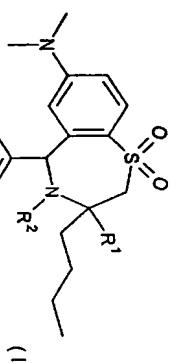
11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Beeinflussung des Serumcholesterinspiegels.

12. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Beeinflussung des Arteriosklerotischen Prozesses.

13. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Beeinflussung des Arteriosklerotischen Prozesses.

(54) Titel: 1-BENZOTIAZEPINE-1,1-DIOXIDE DERIVATIVES SUBSTITUTED BY SUGAR RADICALS, METHODS FOR THE PRODUCTION THEREOF, MEDICAMENTS CONTAINING THESE COMPOUNDS AND THE USE THEREOF

(55) Beschreibung: MIT ZUCKERESTEN SUBSTITUIERTE 1,4-BENZOTIAZEPIN-1,1-DIOXIDE DERIVATIVE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG, DIESSE VERBINDUNGEN ENTHALTEND ARZNEIMITTEL UND DERNEN VERWENDUNG



(1)

WO 00/61568 A3

physiologisch verträgliche Säure und physiologisch funktionelle Derivate sowie Verbindungen zu deren Herstellung, beschrieben. Die

Verbindungen eignen sich z.B. als Hypoglykämika.

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum

Internationale Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum

19. Oktober 2000 (19.10.2000)

PCT

WO 00/61568 A3

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

(51) Internationale Patentklassifikation: C07D 281/10, A61K 31/55

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/02570

(22) Internationales Anmeldedatum: 23. März 2000 (23.03.2000)

(24) Bestimmungsgesetze (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), emanzipiertes Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, Tj, TM), PCT, RO, RU, SD, SE, SK, SL, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität: 199 16 108 9 (09.04.1999) DE

(31) Aussteller: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH (DE/DE); Brüderstrasse 50, D-6529 Frankfurt am Main (DE)

(32) Recherchebericht: — Mit internationalem Recherchebericht

(33) Erfinder: FRICK, Wendelin, Schummelhause 3, D-65510 Hünstein-Baerlach (DE), GLOMBIK, Heiner, Am Lotzenwald 42, D-65119 Hofheim (DE), HEUBER, Hubert, Am Spiegelde 74, D-55270 Schwanheim (DE), SCHÄFER, Hans-Ludwig, Steinigasse 7, A2, BA, BB, BG, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,

(34) Bestimmungsgesetze (national): AE, AL, AM, AT, AU, SN, TD, TO)

(35) Information zur Berechtigung: —

(36) Datum der Veröffentlichung dieser berichtigten Fassung: 21. Juni 2001

(37) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(38) Veröffentlichungssatum des Internationalen Rechercheberichts: 19. April 2001

(39) Datum der Veröffentlichung dieser berichtigten Fassung: 21. Juni 2001

(40) Information zur Berechtigung: —

(41) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(42) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(43) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(44) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(45) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(46) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(47) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(48) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(49) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(50) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(51) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(52) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(53) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(54) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(55) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(56) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(57) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(58) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(59) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(60) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(61) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(62) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(63) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(64) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(65) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(66) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(67) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(68) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(69) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(70) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(71) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(72) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(73) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(74) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(75) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(76) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(77) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(78) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(79) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(80) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(81) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(82) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(83) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(84) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(85) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(86) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(87) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(88) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(89) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(90) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(91) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(92) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(93) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(94) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(95) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(96) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(97) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(98) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(99) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(100) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(101) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(102) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(103) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(104) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(105) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(106) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(107) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(108) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(109) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(110) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(111) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(112) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(113) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(114) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(115) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(116) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(117) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(118) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(119) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(120) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(121) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(122) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(123) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(124) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(125) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(126) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(127) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(128) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(129) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(130) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(131) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(132) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(133) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(134) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(135) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(136) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(137) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(138) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(139) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(140) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(141) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(142) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(143) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(144) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(145) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(146) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(147) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(148) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(149) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(150) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(151) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(152) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(153) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(154) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(155) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(156) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(157) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(158) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(159) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(160) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(161) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(162) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(163) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(164) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(165) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(166) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(167) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(168) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(169) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(170) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(171) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(172) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(173) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(174) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(175) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(176) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(177) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(178) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(179) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(180) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(181) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(182) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(183) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(184) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(185) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(186) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(187) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(188) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(189) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(190) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(191) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(192) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(193) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(194) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(195) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(196) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(197) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(198) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(199) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(200) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(201) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(202) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(203) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(204) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(205) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(206) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(207) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(208) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(209) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

(210) Veröffentlichungssatum: 21. Juni 2001, Section II

Zur Erklärung der Zweitschichten-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

